

PL2 BIOEQUIVALENCE STUDY : PRACTICAL APPROACH

อุทัย สุวรรณภู

คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

การศึกษาชีวสมมูล (Bioequivalence) โดยวิธีการตรวจวัดความเข้มข้นของยา (Active drug) ในรูปที่ไม่เปลี่ยนแปลง (Unchanged form) หรือเมตาโบไลต์ จากของเหลวชีวภาพ ซึ่งอาจเป็นพลาสมา เซรัม หรือปัสสาวะที่เก็บจากอาสาสมัครหลังการให้ผลิตภัณฑ์ยาที่ต้องการศึกษาและผลิตภัณฑ์ยาต้นแบบที่เวลาต่าง ๆ สามารถดำเนินการได้โดยง่าย เนื่องจากในปัจจุบันมีเครื่องมือวิเคราะห์ประสิทธิภาพสูงที่มีทั้งความไว ความเฉพาะเจาะจงสามารถแยกวิเคราะห์สารที่ต้องการแม้ในระดับความเข้มข้นน้อย ๆ ได้อย่างถูกต้อง เช่น LC/MS, GC/MS, HPLC และ GC อย่างไรก็ตามในทางปฏิบัติมีข้อที่ควรระมัดระวัง ได้แก่

method bio
pharmacokinetic

→ 2 formulas

- same active ingredient
- equal dose
- same condition

1. ผลิตภัณฑ์ยาที่ศึกษาที่มีความไม่สมมูลกันทางเภสัชกรรม (Non-pharmaceutical equivalence) ดังนั้นก่อนลงมือดำเนินการทางด้าน In vivo ต้องทำการพิสูจน์

Pharmaceutical equivalence of drug-product ก่อน โดยการตรวจวัดวิเคราะห์

1.1 Potency หรือ percent labeled amount

1.2 Content uniformity of dosage unit

1.3 Dissolution profile ✓

1.4 In vitro testing อื่น ๆ

- dissolving profile 15, 30'
solid dosage form also have to be
- difference factor (f_1)
similarity factor (f_2)
acceptance criteria

2. การศึกษา In vivo

2.1 อาสาสมัคร ≥ 12

2.2 การออกแบบการทดลอง

2.2.1 Crossover design (Balance)

2.2.2 Crossover design (Unbalance)

2.2.3 Balanced incomplete block design

2.2.4 Parallel design (Completely randomized design)

$f_1 = 0-15$

$f_2 = 50-100$

CV > 20 %

50% dissolve : เก็บของจุดเดียว

2.3 จำนวนตัวอย่างและระยะเวลาที่เก็บตัวอย่าง

2.4 การ Validate วิธีวิเคราะห์หาความเข้มข้นของยาในของเหลวชีวภาพ

2.4.1 Stability of stored samples

2.4.2 Range and Linearity of standard calibration curve ≥ 6 จุด

2.4.3 Accuracy (relative recovery)

2.4.4 Precision

2.4.4.1 Within run / Intra-day (Repeatability)

2.4.4.2 Between run / Inter-day (Reproducibility)

2-3 peak
3 " flow peak
3 " note "
2-3 t_R 11:00/12:00
AUC 7/ 80%
7/890

mean recovery
low, medium, high concs
3 data
pooled
data for each concentration
x 100
= % recovery
หรือ reproducibility $\pm 20\%$

low, medium, high concs
SD x 100
mean
CV < 15%
หรือ reproducibility

CV < 15%
หรือ reproducibility
CV < 15%
หรือ reproducibility

2.4.4.3 Sensitivity

2.4.5 Limit of quantitation

2.4.6 Specificity

2.5 Pharmacokinetic parameters data

2.5.1 การได้มาของข้อมูลพารามิเตอร์เภสัชจลนพลศาสตร์

2.5.2 Outlier consideration ข้อมูลที่ผิดปกติควรออกจากข้อมูลทั้งหมด. ถ้าหากจะเก็บไว้ใน data sheet

ข้อมูลจริง → การจัดการข้อมูล
variance สูง → แปลงค่าให้เป็น log
ไม่ equivalent 7 n เดียว

2.5.3 Missing data → ใช้ค่าเฉลี่ยโดยวิธี statistic → คำนวณค่าไป → แปลงค่าโดยวิธี non-linear

→ ใช้ non bell shape
variance ใน A, B ต่างกันมาก
→ ใช้ normal distribution
→ แปลงค่าโดยวิธี log 3.402.5.4 Logarithmic transformation of the data C_{max} , AUC take log → คำนวณค่าไป → แปลงค่าโดยวิธี non-linear

2.6 การใช้สถิติวิเคราะห์ข้อมูล

2.6.1 Analysis of Variance (ANOVA) $n_1, n_2 = 12$
 U_{ST} 2-way classification, 1-way crossover design.

2.6.2 90% Confidence Interval (Two One-Sided Test)

2.7 แผนภาพการตัดสินใจข้อมูล

2.7.1 90% CI ของผลต่างค่าเฉลี่ย C_{max} & AUC = 80 - 120 % สำหรับ

ข้อมูลปกติ → ใช้วิธี bioequivalence : 10% จุดหมาย → 2 ชนิด

2.7.2 90% CI ของผลต่างค่าเฉลี่ย C_{max} & AUC = 80 - 125 % สำหรับ

ข้อมูล Log-transformed → ใช้วิธี bioequivalence.

2.8 ตัวอย่างตาราง ANOVA

2.8.1 ANOVA สำหรับ Two way crossover design $\alpha = 0.05, n_1 = n_2 = n =$

12

subj = 24 ; df = total - 1 = 24 - 1

Source of variation	df	Sum of squares	Mean square	F_c	F_t
Total	23	SST	-	-	-
Sequences	1	SSQ	MSQ = SSQ/1	MSQ/MSS	4.96
Subject (sequence)	10	SSS	MSS = SSS/10	MSS/MSE	2.98
Periods	1	SSP	MSP = SSP/1	MSP/MSE	4.96
Formulations	1	SSF	MSF = SSF/1	MSF/MSE	4.96
Error	10	SSE	MSE = SSE/1	-	-

↓ ค่า 26/100/error

2.8.2 ANOVA สำหรับ parallel design $\alpha = 0.05, n_1 = n_2 = n = 24$

24 → 48 - 1 = 47

Source of variation	df	Sum of squares	Mean square	F_c	F_t
Total	47	SST	-	-	-
Formulations	1	SSF	MSF = SSF/1	MSF/MSE	4.05
Error	46	SSE	MSE = SSE/4	-	-

2.9 ตัวอย่างสูตรคำนวณ 90% Confidence Interval

$$90\% \text{ CI} = \left[\left\{ \frac{\bar{X}_T - \bar{X}_R}{\bar{X}_R} \pm \frac{t_{0.1, \nu} S}{\bar{X}_R} \right\} + 1 \right] \times 100$$

Handwritten notes:
 - "obs observed" points to \bar{X}_T
 - "test product" points to \bar{X}_T
 - "reference" points to \bar{X}_R

where ; X_i = mean observed response with formulation i, i = T, R
 (where T and R denote the test and reference formulations)
 S = standard error of the difference in formulation means using
The mean square error obtained from the analysis of variance
 ν = degree of freedom for error

$t_{0.1}$ = on n df res MSE

subj 12 04 MSE = 10 → 1 df error → 0.812